

Solid pharmaceutical compsns. with polymer coating - comprising cellulose deriv. and vinylic, acrylic, methacrylic or cyanoacrylic polymer

Publication number: DE3943242

Publication date: 1990-06-28

Inventor: POLI STEFANO (IT); MORO LUIGI (IT); FIORI ACHILLE (IT); NATALI ALBERTO (IT)

Applicant: POLI IND CHIMICA SPA (IT)

Classification:



- international: A61K9/16; A61K9/28; A61K9/32; A61K9/36; A61K9/50; A61K9/16; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; (IPC1-7): A61K9/32; A61K9/36

- European: A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/28H6B2; A61K9/28H6F2; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2B

Application number: DE19893943242 19891222

Priority number(s): IT19880023075 19881223

Also published as:

 FR2670112 (A1)
 IT1227899 (B)

Report a data error here

Abstract of DE3943242

Solid pharmaceutical compsns. comprising one or more active ingredients and opt. conventional excipients are coated with a mixt. of at least one cellulose deriv. (I) and at least one vinylic, acrylic, methacrylic and/or cyanoacrylic homo- or copolymer (II). **USE/ADVANTAGE** - The coating may mask the colour, smell or taste of the active ingredient(s), improve the stability of the compsns., improve the formulation properties of powder compsns., and/or modify the dissolution and release properties of the active ingredient(s).

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Results

Es gibt zwei Gründe, die es rechtfertigen, einen Wirkstoff oder Zusammenstoß von Pharmakaloga und Zuckern vollständig oder teilweise zu überbrücken. 1. großer Statistiker ergab, dass die Überbrückung von pharmakologischen Wirkstoffen mit Zuckern die Verabreichung von Produkten im Verhältnis ausweist und die Überverabreichung, größere Längigkeit der Einwirkung des Medikaments vom Patienten. Vorübergehender Statistiker des Produktes wegen der geringen Möglichkeit der Wechselwirkung mit anderen Pharmakaloga, Modellierung des Verhaltens der Freisetzung des Wirkstoffs aus der pharmazeutischen Form, Modellierung des Ortes der Wirkstoffaufnahme in Abhängigkeit von der modifizierten Verfügbarkeit an der Zeit im Schmelzgang des Magens Darmtrakt

Die chemischen Substanzen, die geeignet sind, um einen Senne als physikalische Barriere zu langem, können natürlichen Ursprungs oder synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs sein. Beispiele des ersten sind Glycerin, essige Zucker, Bienenwachs und einige Feststoffe, die sich bei Temperaturen unter 40°C verflüssigen, wie Nougatmasse, Zucker und andere.

Die Anwendung jeder dieser Verbindungen besitzt Vor- und Nachteile, verbunden mit der Anwendungstechnologie und im Erreichen besonderer Ziele.

- Überwachung der Farbe, des Geruchschwachs und des Geruches der behandelten Verbindungen,
- Verbesserung der Stabilität der behandelten Verbindungen gegenüber den Stoffen in der umgebenden Luft.
- Verbesserung der sachgemässen Eigenschaften (Dichte, Gleichförmigkeit, Grad der Kompressibilität, Agglomerationsvermögen, Charakteristik der Kaskaden der verschiedenen Substanzen).
- Verbesserung der Eigenschaften des Lössens und der Auflösung der behandelten Substanzen
- Bestimmung der Beweglichkeit der Pharmazeutika, die aus mit den behandelten Verbindungen

15 Aufgabe der Erfindung ist es außerdem, den Gehalt der gegebenen Mischung aus Celluloseacetat und Acryl- und/oder Vinyl- und/oder Metacryl- und/oder Cyanoacrylderivaten für die Mehrzweckanwendung und die Umwandlung der Kristalle der Wirkstoffe oder der Mischung der Wirkstoffe aus der Mischung der Wirkstoffe aus Exponaten gemäß den nachstehenden Vorschriften zu Convertieren, Grenzschichtpolymerisation, Sprühen und Sinterisieren.

Der Gebrauch dieser Mischung von Polymeren gestattet unschwer einige praktische Probleme zu überwinden, die mit charakteristischen Technologien der in Frage stehenden Polymere verbunden sind, und gibt dem

Wenn man eine Copolymer-Mischung des Acryl- oder Methacrylnitrils mit Acrylnitril (siehe die Handelsmarke Krynol) verwendet, erhält man ein Material, das sich leicht verarbeiten lässt und eine gute Zugfestigkeit besitzt.

ge NE 300) und einer weiteren Dapsonen von Ethylenolamin (siehe die Handelsmarke Agroscent ECD 30) besteht als Lösung von Granulat einer Mischung von Pulvern, so kann man die folgenden Vorteile erreichen:

Hinsichtlich der Verwendung von Eudragit sollte besonders auf die Warnungen bei der verpackungsfähigen Plastifizierung des aufgetragenen Films, einem Rückgriff auf den Gebrauch von Plastifizierungsmitteln und es erhöht sich die

18 typische Erweichungstemperatur des Copolymeren, wodurch es ermöglicht wird, das beschriebene Grundnetz höherer Operanzmassen auszuweiten zu können. Die Abkühlungswerte erzeugten können, Regulierung der Grundnetzabmessungen ermöglichen. Die Abkühlungswerte können, Regulierung der Grundnetzabmessungen ermöglichen.

ausgang des Apparates, da das Exponat auf diesem Gebiet bekannt sind als ausführende Grundformen oder Grundformen, die sich zum erheblichen Grade bewegen, ohne daß das Produkt durch eine Form des

X

- aus mehreren Polymerisatursorten oder Copolymerisatursorten von Cellulose, vorwiegend um die Gruppe der sogenannten Substituierten Gewachspolymeren PV, kumpfen sich das Gesamtverhalten der Lösung des Systems, zwischen 0,3% und 3,7%, vorwiegend von 1% bis 20%.
- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate von Acryl und/oder Methacryl und/oder Vinyl, vorwiegend um die Gruppe der sogenannten Substituierten Gewachspolymeren PV, bringen das Gesamtverhalten der Lösung des Systems, zwischen 0,3% und 3,7%, vorwiegend um 1% bis 20%.

- ein oder mehrere Polysaccharide oder Copolysaccharide von Cellulose, ausgewählt aus der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsanteilen $\geq 10\%$ bezogen auf das Gesamtmaterial der Längsstrecke oder der Querspannung, zwischen 0,3% und 3% vortragsweise von 1% bis 20%.
- ein oder mehrere Polysaccharide oder Copolysaccharide von Xylan, ausgewählt aus der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsanteilen $\geq 10\%$ bezogen auf das Gesamtmaterial der Längsstrecke oder der Querspannung, zwischen 0,3% und 3% vortragsweise von 1% bis 20%.
- ein Lösungsmittel oder eine Mischung von Lösungsmitteln, der er wesentlichen ausmachend sind, auf der Basis der Äthylenglykole, des Propylenglykols, des Butylenglykols oder Copolymeren aus Äthylenglykolen und Propylenglykolen.

X

DE 39 43 242 AI

folgendes maßstabes Elementen

- in oder mehrere überflächliche Mängel, in Gewichtsprozenten P/V betragen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, vergrößert von 0 bis 10%
 - Substanzen zur Grundsubstanzstruktur, wie Salze, Ester, Ammoniumsalze oder Anionensalze, in Gewichtsprozenten P/V betragen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein, aber nicht ausschließlich, weniger als 10%
 - Fließmittelmittel in Gewichtsprozenten P/V betragen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein 2 bis 50%, vergrößert von 0 bis 10%
 - Füllstoffe in Form von Lacken oder in Form löslicher Pulver und anderer unlöslicher Mängel in Gewichtsprozenten P/V betragen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 10%, vergrößert zwischen 0,5 und 1%
 - Anzeigensystem in Gewichtsprozenten P/V betragen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 1%, vergrößert von 0 bis 1%
13. Die gesamte Lösung oder Polymer-Suspension kann zur völligen oder teilweisen Beschädigung fester Substanzen von verschiedener Morphologie, Lössigkeit und Dichte verwendet werden.
14. Sie kann zur Beschädigung anderer Kristalle des Wirkstoffs benutzt werden unter Anwendung typischer Verfahrensweise (je nach Art der Mängelform) oder zur Beschädigung einer Mischung von einem oder mehreren Wirkstoffen aus anderen Substanzen, die pharmazeutisch nicht sind in einem Kapsel- und Granulat Vorgang, oder auch zur Beschädigung mit einem löslichen Polymeren von pharmazeutischen Formen, wie Tabletten, Kapseln oder Pulvern, wenn man mit Techniken arbeitet, die aus der Fälschung eines Wares oder einem Ersatz aus Fluorid bekannt sind.
15. Im einzelnen kann die Beschädigung eines Pulvers mit Apparaturen durchgeführt werden, die als Kompressions- oder Kompressions- und anderen mit einem bestimmten und ein bestimmtes oder ein bestimmtes Pulver versehen sind oder mit entsprechenden Vorrichtungen zum Zerkleinern von Agglomeraten oder weniger, oder in Vorrichtungen mit dynamischen Fließ, die als Extraktoren von Pulvern bekannt sind, wenn man mit einer derartigen Vorrichtung arbeitet, wird der Vorgang der Beschädigung dadurch erreicht, daß man geißt oder auch bricht durch eine Hochdruck- oder mittels einer Lösung oder der Suspension der Grundsubstanz oder des Übertrages auf die Masse des Pulvers abgibt, die durch die Reibung der beweglichen Teile der Apparatur oder durch das schnelle Lösen in einer Vorrichtung mit Fließen in Bewegung gehalten wird. Es ist offensichtlich bekannt, insbesondere bei den letztgenannten Vorrichtungen, daß sich die Lösung/Suspension gleichmäßig auf der Oberfläche der Pulvermasse so ausbreitet, daß sie dort auch Abtrag der Lösungsmittel als weiche Beschädigung zurückbleibt, die beweglich und hartnäckig elastisch ist, um die folgenden mechanischen Belastungen zu ertragen, und auch die Belastungen, die durch die folgenden Operationen des Schmelzens entstehen, oder der Extraktion und gegebenenfalls der Mischung mit anderen Substanzen. Die in beschädigten Granulaten können zusätzlich auch benutzt werden für die Vorbereitung von pharmazeutischen Formen in löslicher Zusammensetzung durch Mischung mit anderen Substanzen können sie in eine Zusammensetzung von einem Granulaten für lösliche Suspensionen oder in einer bestimmten Suspensionen eingetragene werden durch solche Mischung entweder spezies Granulaten mit dem entsprechenden Vorrichtungen für die Vermischung in Kapseln oder als Granulaten und zwar direkt oder nach vorangehender Dispersion in Wasser oder in einem entsprechenden Lösungsmittel, durch Mischung mit einem Granulaten und bestimmten Vorrichtungen, die später verpreßt werden zur Erzielung von monodispersen pharmazeutischen Formulierungen für die erste Applikation und zur weiteren Lokalisation.
16. Die vorstehende Erfindung findet auch Anwendung bei der Beschädigung von festen pharmazeutischen Formen, wie z. B. festen Tabletten, Kapseln und Pulvern. Auch in diesem Fall ist es die Aufgabe, durch Aufbringung der Beschädigungsmittel auf die Oberfläche der Polymerformulare feste Substanzen in einer weichen, elastischen Art in der Zusammenfassung der Lösung/Suspension, die bei dem gewöhnlichen Übertrag benutzt wurden in Abhängigkeit von der Leistung, die erreicht werden soll. Es ist klar, daß bei der Beschädigung des Granulats von Extraktions- oder geißt, ist, wenn in der Mischung des ersten Pulvers überwiegt, die Zeit der Arbeit sich auf das Erreichen eines Produktes mit vorzüglicher Abgabe richtet durch einfließen einer Phase der übertragenden Trägheit proportional zur Zeit der Mischvorgänge, während bei einem bestimmten Überwiegens des zweiten Komponenten nur eine ganz Mischvorgänge erreicht würde. Wenn man analog als Beispiel das Pulver der Polymere oder Copolymere Methylmethacrylat, Methylmethacrylat-Polyvinylpyrrolidonmischungen von anderer Viskosität nimmt, so würde ein langes Überwiegens des ersten Bestandteils eine Verbesserung eines festen Produktes mit deutlichen Merkmalen der Beschädigung bewirken, während ein Gewichtsverhältnis über zu Gunsten des zweiten Polymeren einen Effekt erzeugen würde, der eine oder zwei als eine solche Überwindung der meisten vorteilhaften Eigenschaften des Substrates.
17. Der Vorgang der Beschädigung der festen pharmazeutischen Formen kann durch bestimmte Techniken vervollständigt werden, wobei Apparaturen benutzt werden, die allgemein bekannt sind, und für einen der verschiedenen Typen von Wares oder Extraktoren mit Fluorid mit beiden Arten von Vorrichtungen kann man vorgehen oder allgemeine Lösungen benutzen, je nach der oben genannten Polymeren in vorgefertigten Lösungen ähnlich sind, muß man, um eine bewegliche Dispersion der polymeren Substanzen anzuwenden sich auf den Gebrauch von Lacken beschreiben, die in von mikroporösen oder submikroporösen Dispersionen, die man durch das von langgestreckten Teilchen der Homopolymere erhält. Solche Lacke haben sich bei Parallelismen bewährt, die mikroporös beweglich sind, von unbedeutenden Einheiten, wobei die Härtegrade nicht erhöht werden auf Kosten der Reißfestigkeit und die Härtegrade der organischen Lösungsmittel. Erfordernisse können praktisch alle Arten der bekannten Wirkstoffe verwendet werden. Beispiele der Klassen der Wirkstoffe, die man vorteilhaft anwenden kann, sind Verbindungen aus entzündungshemmenden, beschädigenden

X

[illegible]

Summary: 1

Im neuen Mischgerät befinden sich die folgenden Pulvermengen:

| | |
|----------------|-------|
| Thiopropacture | 9 kg |
| Neuenschädel | 12 kg |
| Naturschädel | 89 kg |
| Mittel | 43 kg |

Sie werden bis zur Homogenität verrührt.

Sie werden bei der Homogenisierung verwendet. Bei der Mischung, die in Bewegung gehalten wird, wird eine polymere Dispersion zugeführt, die erhalten wurde aus einer Lösung von 180 g Methylmethacrylatmethylacrylat in 120 ml Wasser, was anschließend mit 20 g Acrylnitril- und Methylacrylnitril-Copolymerisat zugeführt werden, die unter der Handelsmarke Zeigler JO 30 O bzw. wie und 1 kg wässrigen Latex von Ethylenoxid, bekannt unter der Handelsmarke Aquapel ECD 30.

Wenn die Phase des Spritzens der Überzugsmasse beendet ist, homogenisiert sich das Gemisch durch stürke Bewegung und das Granulat wird geordnet, indem es durch ein Sieb mit 2 mm großen Öffnungen gegeben wird.

Das Granulat wird in einem Leftung von 40°C getrocknet bis man einen Restfeuchtegehalt erreicht hat, der 1% nicht überschreitet und man führt das getrocknete Granulat durch ein Sieb mit entsprechenden

Das Granulat bietet eine gute Abdeckung des bitteren und hochendigen charakteristischen Geschmacks von Dandelionswurzel.

Scenario 2

350 g des übergebenen Granulats, das gemäß obiger Beschreibung erhalten wurde, werden am folgenden Experimentum verbrucht

| | |
|-----------------------|----------|
| Pflanzmaterialien | 50 g |
| Aminocaprylsäure | 70 g |
| boilende Kieselsteine | 8 g |
| Saccharose | 2,177 kg |

Man erhält von Granulat im Gemisch mit Pulver, das leicht in emulsionärer Dispers von 5 g eingelegt werden kann, indem man das synthetische Kautschukmischungen arbeitet. Der Geschmack des Granulats bei Auflösung in wenig kaltem Wasser ist demnach still und aromatisch. Die Schnelligkeit der Auflösung in kühnere Flüssigkeit gleich praktisch ohne Granulat anderer Zusammensetzung, das erhalten wird, indem das Pulver mit Zuckerlösung granuliert wird, auch nach dem Polysilberpulver Eutrag MZ 300/Aquasol ECD-30

Designated 3

4,7 kg des Granates, das gemäß obiger Beschreibung in Beispiel 1 enthalten wurde, werden in einen Mischgrainmüller mit reinem Zuckersand gegeben und mit 600 g Pfefferminzöl, 240 g Ammoniumperoxydisulfat und 28 kg raffiniertem Zucker und vermehrt mit 1 kg Sirup zu 60% Mollart. Am Ende der Bereitung wird eine Zerschlagung durchgeführt, um eventuell aufgetrennte Agglomerate zu zerschlagen, worauf das Granat bis zu einer Feinheit unter 24 gesiebt wird.

Nach dem Sieben durch ein Sieb zur grobkörnigen Dosis, wird das Granulat in einzelne Dosen von 3 g in
gepackt, wobei die Kennzeichnung der zu erhaltenden Produktgröße angegeben werden.

Der Geschmack des Oradeaus nach Aufkochen ist wenig Wasser im Bruchteil und aromatisch. Damit es das Ziel einer wirksamen Überwindung der Intoxikation und scharfen Geschmacks des kalten Weins zu erreichen.

Example 4

3 kg Thapsigargin-Tabletten werden in eine Waage gegeben und gemäß wichtiger Beschreibung mit einem Film beschützt um einer Lösung aus folgenden präzisionsfähigen Anteilen

X

| | |
|------------------------------|------|
| Endrager I 30D | 32% |
| Aquasol ECD 30 | 8% |
| PEG 6000 | 1,2% |
| Dibutylphthalat | 61% |
| Ascorbyl-2-polyphosphat | 0,1% |
| germanischer Wasser q.h. und | 100% |

Example 5

| | |
|--|-----|
| — Ethylcellulose-Lösungen (besteht unter der Handelsmarke Aquacoat ECD 30) | 40% |
| — Latex aus Acrylnitril- und Methylacrylnitril-Copolymerisat (besteht unter der Handelsmarke Emulgel NE 302) | 24% |
| — oberflächenaktives anionisches Mittel | 3% |
| — gereinigtes Wasser | 25% |

Das gestrichene Granulat wird anschließend über einem Siebnetz mit grobem Durchmesser gesiebt, wonach es mit gereinigtem Wasser vermischt und in Lebensmittel grade wie einsprachend einem Waffelblech mit 20 cm und einer Dicke von 1 cm in den Durchdringungen gesaugter Dosenformen gebacken wird. Die gebackenen Waffeln werden in einem Siebnetz mit 2 mm Maschenweite, wie bei aromatisierten und süßem Feinmehl, aufgetrennt auf einem 10 cm Waffel über 2 cm Durchmesser des Vertikalmaßes mit einer Schneidemaschine wird das Granulat in die flüssige Lösung eingetaucht und bildet eine Schicht aus Granulat auf der Oberfläche der Waffel. Die Waffeln werden in einem Siebnetz mit 2 mm Maschenweite durch Wasser, durch das Granulat in der Waffelmasse aufgeführt wurde, abgibt und getrocknet wird.

Die Größe des abgewogenen Waffelstücks, die in der Lösung flüssig aufgeführt wird, beträgt 2 Minuten nach der Nabelung zwischen 17 bis 20 cm, während sich 3 Minuten der Prozesszeit bei 170 °C.

Ungeachtet der Unterbrechung des Waffelns in Wasser, die durch die Anwesenheit des Überhanges erreicht wird, kann der Überhang des Produkts nie geändert, wenn man berücksichtigt, dass das Produkt die Eigenschaften in Abhängigkeit von der Größe des Waffels hat.

Research 4

| Zeit (Minuten) | 5 | 10 | 20 | 30 |
|-----------------------------|------|------|------|------|
| in idiomatischem Maßgehalt: | 100% | 100% | 100% | 100% |
| in idiomatischem Gesamtmaß: | — | — | — | 12% |

Man erhält Tabellen mit einem Einheitsgewicht von 130 mg, das 20 mg des Wirkstoffs enthalten.

Harz von 4 K.G. und die sich in Wasser in ca. 15 Minuten auflösen.

DE 39 43 242 A1

Bei einer vollständigen Auflösung in dieser Zeit ist der Auflösungsverlust, den man mit der Verringerung 2 der USP XXI erhält, wie folgt:

| Zeit (Minuten) | 15 | 30 | 60 |
|----------------|------|------|------|
| % aufgelöst | 40,0 | 66,7 | 96,1 |

Aus den oben angegebenen Daten kann man die Gegenwart eines partiellen Überzugs des Wirkstoffes nachweisen, der auch eine Verminderung der Schmelzrate der Abgabe bewirkt. Tatsächlich erreicht der Auflösungsverlust, den man unter gleichen Bedingungen eines Experiments erreicht bei einer einfachen Tablette, die keinen Überzug aufweist, auf dem Gradwert 50% der Auflösung in 10 Minuten.

Beispiel 8

200 g Ambocet-Theraphyllacetat werden mit 250 g wässrigen Erzeugnis und 10 g Natriumacetat vermischt.

Die Mischung wird in eine Form überführt aus einer wässrigen Suspension aus

| | |
|---|-----------|
| Methylacrylat-Methylmethacrylat-Laser (MAMMA) | 25% P/V |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 2,5% P/V |
| Carboxypolyvinyl | 0,5% P/V |
| Aluminiumchlorid | 0,5% P/V |
| PEG 4000 | 1,25% P/V |

Nach der Granulation der Trocknung auf dem Sieb werden dem Granulat mehr Exsiccant hinzugefügt und es wird in wässriger Lösung unterteilt, die einen Inhalt von 100 mg des Wirkstoffes entspricht.

Der Auflösungsverlust in wässriger Lösung ist die Möglichkeit zur Fortsetzung, daß 100% des aktiven Wirkstoffes innerhalb von 15 Minuten verfügbar sind.

Beispiel 9

Zu 400 g Granulat, welches gemäß Beispiel 8 hergestellt, gerechnet und gemischt worden war, wurden 6 g Magnesiumstearat hinzugefügt.

Nach der Mischung wurde das Granulat mit Siebsicht von 11 mm Durchmesser zu einem Einheitsgewicht von 490 mg verdichtet.

Man erhält aus einer Warte von mehr als 6 kg (Ungeachtet der Auflösungsbeschwindigkeit von ca. 30 Minuten haben die Tabletten das folgende Auflösungsverhalten im künstlichen Magen mit dem Apparat 2 USP XXI gemäß:

| Zeit (Minuten) | 15 | 30 | 60 | 120 |
|----------------|------|----|----|-----|
| % aufgelöst | 12,2 | 33 | 66 | 58 |

Beispiel 10

100 g L-Pyromandelol-Isopropyl-glycolat (EICH 2302) werden mit 120 kg wässrigen Erzeugnis vermischt und in ein wässriges Kompositum in einer Überlagerungsphase der folgenden Zusammensetzung gebracht:

| | |
|--|-----|
| - Ethylcellulose-Laser (Susp. von 30 Gew.-%) | 60% |
| - Acetyliertes Methylmethacrylat-Copolymerisat (Susp. von 30 Gew.-%) | 15% |
| - Natriumacetat | 2% |
| - gereinigtes Wasser | 12% |

Das Kompositum wird über einem Sieb mit 1,5 mm Granulaten und gemischt bis auf einen Feinheitsgrad von maximal 70 µm. Das getrocknete Granulat wird anschließend über ein Sieb mit passender Durchmesser gegeben und auf geeigneten Exsiccant vermischt, bevor es in Entzündung geteilt wird. Man erhält eine Mischung von feiner Verteilung, die bei Auflösung in Wasser innerhalb von 10 Minuten vollständig aufgelöst ist.

400 g Pflanzensaft werden mit 30 g Monoglycerin-Cellobiose und 20 g Monodiffrat vermischt und anschließend granuliert zusammen mit einer Lösung, die aus folgenden granulierten Bestandteilen zusammengesetzt ist:

X

